ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 2 月 8 日　　第 28 卷　　第 3 期　　(Volume 28 Number 3)

3/2020

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 3 >

世界华人消化杂志　https://www.wjgnet.com　二零二零年二月八日　第二十八卷　第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年2月8日 第28卷 第3期 (总第647期)

述评

基础研究

临床研究

文献综述

研究快报

消　　息

封面故事

郝英霞, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师. 河北省保定市第一中心医院消化二科. 科研经历和科研专长: 消化身心疾病和胃食管反流病的诊治. 学术兼职: 中华医学会消化病学分会消化心身协作组委员; 中华消化心身联盟理事; 《世界华人消化杂志》编委; 河北省消化心身联盟副主任委员; 河北省医学会消化内镜学分会委员; 保定市医师协会消化医师分会主任委员; 保定市医学会消化病学分会副主任委员.

本期责任人

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 3 February 8, 2020

EDITORIAL

BASIC RESEARCH

CLINICAL RESEARCH

REVIEW

RAPID COMMUNICATION

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 3 February 8, 2020

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 81-85

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.81

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展

高广周, 郝英霞

高广周, 郝英霞, 保定市第一中心医院消化二科 河北省保定市 071300

郝英霞, 主任医师, 主要从事消化身心疾病和肝胆胰疾病的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会—天晴肝病研究基金, No. TQBG20170448.

作者贡献分布: 本文主要由郝英霞指导; 由高广周撰写完成.

通讯作者: 郝英霞, 主任医师, 071300, 河北省保定市莲池区长城北大街320号, 保定市第一中心医院消化二科. haoyingxia3125@qq.com

收稿日期: 2019-10-30
修回日期: 2019-11-18
接受日期: 2019-12-03
在线出版日期: 2020-02-08

Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao, Department of Gastroenterology (Division II), Baoding First Central Hospital, Baoding 071300, Hebei Province, China

Supported by: Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control - TianQing Liver Disease Research fund, No. TQBG20170448.

Corresponding author: Ying-Xia Hao, Chief Physician, Department of Gastroenterology (Division II), Baoding First Central Hospital, No. 320, Changcheng North Street, Lianchi District, Baoding 071300, Hebei Province, China. haoyingxia3125@qq.com

Received: 2019-10-30
Revised: 2019-11-18
Accepted: 2019-12-03
Published online: 2020-02-08

Abstract

Acute biliary pancreatitis (ABP) not only causes acute inflammation of the pancreas, but also leads to obstruction or infection of the biliary system. Liver injury is one of the most common complications of ABP. The pathological mechanisms mainly include infection and endotoxin, cholestasis, pancreatic enzyme damage, microcirculatory disorders, and oxidative stress, and the research conclusions are mostly derived from animal experiments. On the basis of routine medical treatment of ABP, active anti-infective treatment and rapid relief of biliary obstruction can promote the recovery of ABP-related liver injury.

Key words: Acute biliary pancreatitis; Liver injury; Biliary obstruction; Biliary tract infection

Gao GZ, Hao YX. Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 81-85
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.81

摘要

急性胆源性胰腺(acute biliary pancreatitis, ABP)不仅存在胰腺的急性炎症, 还往往合并胆道系统的梗阻或感染, 肝功能损伤是ABP最常见的并发症之一, 病理机制主要包括感染和内毒素、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧化应激等, 其研究结论多来源于动物实验. 在内科常规治疗ABP基础上, 积极抗感染治疗和尽快解除胆道梗阻能促进ABP相关肝损伤的恢复.

关键词: 胆源性胰腺炎; 肝损伤; 胆道梗阻; 胆道感染

核心提要: 肝功能损伤是急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)最常见的并发症, 其发病机制有感染和内毒素损伤、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧

化应激等, 内科常规治疗ABP的基础上, 尽快解除胆道梗阻、积极抗感染治疗能有效缓解病情, 迅速改善ABP相关肝损伤, 适时选用抗炎保肝药物也有助肝功能恢复.

高广周, 郝英霞. 急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 81-85
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.81

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是指胆道系统结石、炎症或胆管结构异常所导致的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP). ABP是AP中最常见类型, 约占60%以上. ABP发病机制主要与结石活动有关: 结石沿胆道下行可导致胰胆管共同通道梗阻或胆石进入十二指肠致Oddi括约肌痉挛水肿, 致使胆汁和胰液排泄不畅, 逆流进入胰腺后使胰管压力增高, 导致胰腺腺泡损伤和胰酶提前激活, 最终引起胰腺自身消化, 发生胰腺炎[1,2]. AP出现胰腺坏死和出血, 其释放的消化酶和坏死组织液通过血液循环和淋巴管途径进入全身, 引起多器官损害, 常并发肝、肺、肾、肠道等器官损伤及全身炎症反应综合征. 肝功能损伤是ABP最常见的并发症, 其发病机制有感染和内毒素损伤、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧化应激等, 其研究结论多来源于动物实验. 本文就其病发病机制综述如下.

1 ABP肝损伤的临床特点

肝脏自身血供丰富, 且毗邻胰腺. AP发生时胰酶、炎性细胞因子和内毒素等可通过局部扩散或门静脉血流进入肝脏, 肝内Kupffer细胞被激活后产生大量的细胞因子, 后者释放入血进一步放大全身炎症反应, 使得肝脏不仅成为AP最主要的胰腺外受损靶器官, 也是全身炎症反应的放大器和加速器[3]. ABP相关肝损害在组织学上可表现为肝细胞的变性坏死和肝小叶细胞内线粒体和溶酶体破坏, 多合并胆管扩张和胆汁淤积. 非胆源性AP并发肝损伤主要表现为肝细胞性黄疸, 血清胰酶、肝酶和胆红素水平较低, 且肝功能损伤出现时间相对较晚[4], 而ABP多在发病24 h内出现以直接胆红素升高为主的梗阻性黄疸. 由于ABP的胆道梗阻多数为暂时性或不完全性, 其血清转氨酶和胆红素水平通常高于非胆源性胰腺炎所致肝损伤[5], 其中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)至少升高3倍以上, 总胆红素水平多<256 μmol/L, 且常伴有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶增高, 在胆道梗阻解除后上述指标则会迅速下降[6,7]. 需要指出的是, ABP患者肝功能损伤的程度, 尤其是转氨酶水平的高低与病情程度无关[8].

2 ABP肝损伤的发病机制

2.1 感染和内毒素 胆道系统通过十二指肠乳头与消化道相通, 当各种原因导致胆管梗阻时, 会出现细菌逆行性感染. 当胆总管内压>8 mmHg时, 胆总管壁静脉开放, 胆管内的细菌和内毒素可进入血液循环, 引发败血症及其他部位感染[9,10]. ABP发生后机体处于高代谢及组织低灌注状态, 炎性细胞迁移至肝窦, 与活化的肝窦内皮细胞结合, 导致内皮细胞损伤和纤维素微血栓形成[11], 以致肝窦闭塞, 供血供氧的减少引起肝细胞线粒体氧化磷酸化功能障碍, 干扰肝细胞能量代谢.

内毒素来源于革兰阴性菌胞壁外层的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS). 胆道细菌感染或肠道菌群移位导致细菌迅速繁殖, 菌体死亡裂解后可释放大量内毒素, 肝脏是清除内毒素的主要器官, 大量内毒素经溶酶体降解被肝细胞摄取后, 其线粒体的脂质过氧化反应增强, 氧化产物直接攻击肝细胞膜, 使膜的通透性增加, 破坏细胞膜完整性及酶的功能, 引起肝细胞能量代谢障碍[12]. 肝内Kupffer细胞吞噬内毒素后可释放一系列花生四烯酸产物及细胞因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)、血栓素等, 形成级联瀑布反应, 上调Fas/FasL及其下游的P38-MAPK和caspase-3蛋白表达, 从而诱导DNA裂解和肝细胞凋亡[13-15]. ABP患者起病时, 血清中IL-6、IL-18和TNF-α水平即出现异常, 且随着病情进展上述指标逐步升高[16]. 在急性重症胰腺炎大鼠模型中, 酪氨酸磷酸化抑制剂AG490 则能通过JAK2/STAT3信号途径, 下调TNF-α、IL-6和IL-18表达而发挥抗炎作用, 能明显减轻肝损伤[17]. 由于细胞因子间的复杂关联以及给药时机的等因素影响, 使用细胞因子拮抗剂(如TNF-α单克隆抗体)来治疗严重感染的患者, 其疗效均是让人失望的[18].

2.2 胆汁淤积 生理情况下胆汁是无菌的, 富含分泌型IgA的胆汁酸盐随着胆汁进入肠道后可以抑制细菌生长, 胆汁酸盐能与细菌LPS结合形成难吸收的复合物或将LPS裂解为无毒的亚单位和聚合物. ABP多伴不同程度的胆道梗阻和胆汁淤积, 进入肠道的胆汁酸盐缺乏及分泌型IgA减少, 使肠道内细菌大量繁殖, 内毒素释放增多, 加之AP常合并有肠黏膜屏障功能障碍[19], 黏附在肠黏膜上皮的细菌发生移位, 大量内毒素进入血循环, 产生严重的内毒素血症. 高胆红素血症还会损伤网状内皮系统功能, 肝脏 Kupffer 细胞吞噬活性被抑制, 但分泌功能异常亢进, 释放出过量TNF-α、IL-6等炎性因子, 其与内毒素协同作用于肝组织, 诱导可溶性一氧化氮合酶的合成[20], 促进肝细胞产生大量NO, 破坏肝细胞线粒体DNA, 从而抑制线粒体呼吸链, 损伤肝脏细胞[21].

正常肝脏75%血供来源于门静脉, 在ABP合并胆道梗阻时肝内外胆管扩张, 压迫门静脉分支, 使门静脉血流减少, 加之同时存在的门静脉-腔静脉分流使流经肝脏血液减少. Wakui等[22]研究表明, 当胆管梗阻胆管内压上升时, 肝内动脉系统扩张, 血流量增加, 而门静脉血流量减少, 使得肝组织血流动力学紊乱, 出现缺血和乏氧, 加重肝损伤.

2.3 胰酶损伤 ABP所释放大量胰酶如弹性蛋白酶、胰蛋白酶、脂肪酶和溶血卵磷脂等, 可经过门静脉系统入肝直接造成肝损伤. 其中胰弹性蛋白酶在肝脏损伤中扮演的角色最为重要, 也是研究的最为深入一类蛋白酶. 胰弹性蛋白酶能诱导人体组织中最大的巨噬细胞群Kupffer细胞通过p38-MAPK途径介导激活产生TNF-α, 大量TNF-α的合成直接导致肝细胞肿胀, 肝血窦微循环障碍, 反过来又可刺激Kupffer细胞产生氧自由基, 从而引起肝细胞的大量坏死[23]. 生长抑素及类似的多酶抑制剂可抑制胰酶, 保护肝脏的同时还可减轻AP相关的肺损伤[24].

2.4 微循环障碍 ABP多数合并胆道感染, 其所释放的多种炎性因子可导致肝、肾、肠道等重要脏器的微循环障碍. AP时炎症反应及内毒素等外界刺激使得一氧化氮合酶活性增强, 产生过量的NO, 后者可致使血管过度扩张, 使肝脏呈现低灌注状态, 发生微循环障碍, 加重缺血再灌注损伤[25]. TNF-α不仅可直接导致肝窦内皮细胞肿胀, 引起肝血窦微循环障碍, 还可以刺激IL-6等炎症因子的产生, 与之协同作用, 促进中性粒细胞向肝脏内皮细胞表面粘附, 释放弹力蛋白酶和氧自由基等有害物质, 使得微循环血流淤滞, 促发血管内凝血, 从而影响肝脏的血供, 造成肝细胞损害[26]. Fg12凝血酶原酶可催化凝血酶原转变为凝血酶, 发生AP时其过度表达促进肝脏微血管原位血栓形成, 加重肝脏微循环障碍[27], 连续应用低分子肝素则能够显著改善机体血流动力学, 改善组织的氧合和外周血供[28].

2.5 氧化应激 ABP的肝细胞中细胞色素P450介导产生大量的代谢性有毒物质, 破坏正常的氧化灭活途径, 导致大量的氧自由基被激活而加重肝细胞损伤. Abu-Hilal等[29]研究发现在AP患者血细胞中的抗氧化剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量显著下降, 而补充SOD类似物M40401能显著减轻脂质过氧化, 下调硝基酪氨酸、聚ADP核糖聚合酶表达水平, 减轻胰腺和他重要脏器损伤[30]. 黏液溶解剂N-乙酰半胱氨酸具有清除氧自由基、减少细胞因子的合成和释放的作用, 急性胰腺炎大鼠模型中应用N-乙酰半胱氨酸, 其通过抑制NF-κB的活性从而下调一氧化氮合酶mRNA的表达, 对AP并发的肝损伤具有保护作用[31]. 在AP动物模型胃内灌注沙利度胺、羟苯磺酸钙也观察到类似的抗氧化应激、减轻肝损伤的效果[32,33]. 接受全胃肠外营养的急性胰腺炎患者, 静脉输注具有抗氧化作用的谷氨酰胺能降低死亡率和感染并发症[34]. 一项随机、双盲、安慰剂对照的研究则认为急性重症胰腺炎患者持续应用N-乙酰半胱氨、硒或维生素C等抗氧剂, 并没有改善患者器官功能障碍和预后[35].

3 ABP肝损伤的诊断和治疗

在ABP诊断标准中, 不仅需要腹部影像学检查发现胆道系统结石或胆道扩张证据, 肝功能异常也是重要的参考指标. ALT是ABP最好的预测指标, ALT升高至正常上限3倍, 其阳性预测值可达到95%[6], 其血清浓度水平越高, 诊断ABP的特异性和阳性率越高. 早期Fölsch等[36]研究表明: 在腹部超声发现胆道系统结石基础上, 以下3项指标中: ALT>75 U/L、ALP>125 U/L、血清胆红素>40 μmol/L, 其中有1项升高者即提示ABP可能, 二项均升高者要高度怀疑ABP可能. 随着患者症状好转, 如ALT和AST水平快速下降, 则进一步支持ABP诊断[8]. 腹部CT不仅能评估胰腺炎症病情的轻重, 还能反映肝损伤的变化. ABP可出现肝实质细胞水肿、变性、坏死和组织灌注异常, 在CT表现为肝脏密度值减低, 当肝功能指标好转, 肝脏CT值也随之恢复正常, 可以与AP合并脂肪肝时CT表现相鉴别.

ABP多数合并胆道系统感染, 需要在常规治疗方案, 包括禁食、抑酸, 抑制胰酶分泌、抑制胰酶活性和液体复苏等基础上加用抗生素, 根据胆汁培养或血培养及药敏试验结果有针对性应用抗生素. 抗感染治疗在杀灭胆道病原微生物同时, 能减少内毒素和炎症因子的生成和释放, 稳定肝脏血流动力学, 改善肝脏组织灌注. 解除胆道系统梗阻仍是针对ABP病因的根本性治疗, 内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为ABP的一线治疗方法. 国内外指南均推荐对出现黄疸或合并胆管炎的ABP患者应早期行ERCP[37,38], 在引流胆汁、降低胰胆管压力同时能够迅速减轻胆管感染, 促进肝功能恢复. 临床工作中针对肝功能异常也会经验性应用保肝药物, 常用的抗炎保肝药物包括抗炎类药物、细胞膜修复剂、解毒类和抗氧化类等[39], 动物实验和临床试验观察到还原型谷胱甘肽[40]、N-乙酰半胱氨酸[31]、异甘草酸镁[41,42]可有效抑制急性胰腺炎NF-κB信号通路, 减轻氧化应激和炎症反应, 降低转氨酶和胆红素水平(图1). 需要指出的是, 药物治疗ABP相关肝损伤治疗的报道较少, 且主要以动物实验为主, 还需要进一步的临床研究来指导保肝药的选择与应用.

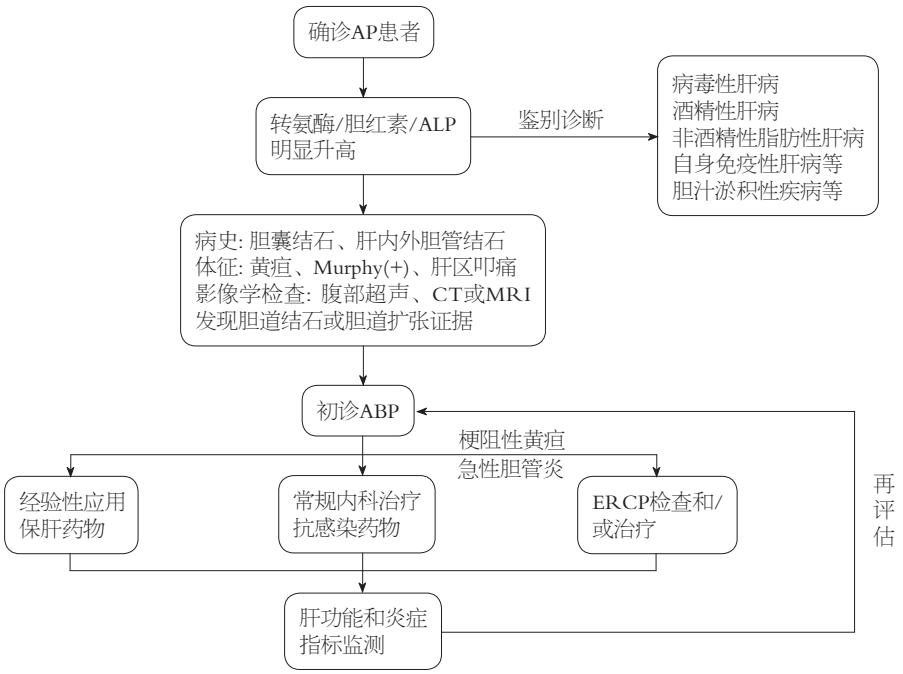

图 1　胆源性胰腺炎肝损伤诊治流程.

4 结论

ABP相关肝损伤是多因素共同参与的过程, 在胆道梗阻和感染基础上各种细胞因子、炎症介质、信号通路间相互协同, 加重了肝脏损伤. 随着肝脏对代谢产物和炎症因子清除能力下降, 大量致病因子进入体循环, 对全身多器官造成广泛损害, 成为多器官功能衰竭的重要诱因. 在内科常规治疗ABP的基础上, 尽快解除胆道梗阻、积极抗感染治疗能有效缓解病情, 迅速改善ABP相关肝损伤, 适时选用抗炎保肝药物也有助肝功能恢复.

5 参考文献

1 Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-Bréard AG, Marques F, Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. *J Visc Surg* 2019; 156: 113-125 [PMID: 30385271 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2018.08.002]

2 van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 495-502 [PMID: 20703238 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.114]

3 Wu L, Li H, Zheng SZ, Liu X, Cai H, Cai BC. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 960-966 [PMID: 24161994 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.051]

4 王志毅, 许春芳, 陆婷, 张煜. 高脂血症性与胆源性胰腺炎的临床特点分析. 临床医药实践 2019; 28: 587-591

5 刘玉兰, 王洋. 重症急性胰腺炎致肝损伤的诊断和治疗. 中华消化杂志 2019; 39: 292-294 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.002]

6 Cucher D, Kulvatunyou N, Green DJ, Jie T, Ong ES. Gallstone pancreatitis: a review. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 257-280 [PMID: 24679420 DOI: 10.1016/j.suc.2014.01.006]

7 Portincasa P, Molina-Molina E, Garruti G, Wang DQ. Critical Care Aspects of Gallstone Disease. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2019; 5: 6-18 [PMID: 30766918 DOI: 10.2478/jccm-2019-0003]

8 赵琦, 王兵, 李振方, 房春芳, 李聪, 李森林. 肝功能异常对急性胰腺炎病因和病情分级判定的临床意义. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 152-156 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.01.031]

9 Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K, Hwang TL, Huang WS, Ker CG, Chen MF, Han HS, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Noguchi Y, Shikata S, Ukai T, Higuchi R, Gabata T, Mori Y, Iwashita Y, Hibi T, Jagannath P, Jonas E, Liau KH, Dervenis C, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Garden OJ, Giménez ME, de Santibañes E, Suzuki K, Umezawa A, Supe AN, Pitt HA, Singh H, Chan ACW, Lau WY, Teoh AYB, Honda G, Sugioka A, Asai K, Gomi H, Itoi T, Kiriyama S, Yoshida M, Mayumi T, Matsumura N, Tokumura H, Kitano S, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41-54 [PMID: 29032636 DOI: 10.1002/jhbp.515]

10 郭颂一, 朱继业. 急性胆管炎的临床诊疗进展. 中华普通外科杂志 2018; 33: 709-711 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.08.031]

11 张书娟, 韩丽丽, 万献尧. 脓毒症肝损伤的特点. 中华医学杂志 2017; 97: 1828-1830 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.015]

12 Singer G, Stokes KY, Neil Granger D. Reactive oxygen and nitrogen species in sepsis-induced hepatic microvascular dysfunction. *Inflamm Res* 2013; 62: 155-164 [PMID: 23076073 DOI: 10.1007/s00011-012-0562-3]

13 Gallagher SF, Yang J, Baksh K, Haines K, Carpenter H, Epling-Burnette PK, Peng Y, Norman J, Murr MM. Acute pancreatitis induces FasL gene expression and apoptosis in the liver. *J Surg Res* 2004; 122: 201-209 [PMID: 15555619 DOI: 10.1016/j.jss.2004.05.019]

14 Yang J, Gallagher SF, Haines K, Epling-Burnette PK, Bai F, Gower WR Jr, Mastorides S, Norman JG, Murr MM. Kupffer cell-derived Fas ligand plays a role in liver injury and hepatocyte death. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 166-174 [PMID: 15036192 DOI: 10.1016/j.gassur.2003.10.016]

15 Gallagher SF, Peng Y, Haines K, Baksh K, Epling-Burnette PK, Yang J, Murr MM. Fas/FasL play a central role in pancreatitis-

induced hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 467-74; discussion 474-5 [PMID: 15797225 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.12.008]
16 Jakkampudi A, Jangala R, Reddy R, Mitnala S, Rao GV, Pradeep R, Reddy DN, Talukdar R. Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis. *Sci Rep* 2017; 7: 15276 [PMID: 29127325 DOI: 10.1038/s41598-017-15479-2]
17 Li M, Zhang X, Wang B, Xu X, Wu X, Guo M, Wang F. Effect of JAK2/STAT3 signaling pathway on liver injury associated with severe acute pancreatitis in rats. *Exp Ther Med* 2018; 16: 2013-2021 [PMID: 30186433 DOI: 10.3892/etm.2018.6433]
18 Akinosoglou K, Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: fact or fiction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15200-15215 [PMID: 25386069 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15200]
19 Machado MCC, Souza HP. The increased severity of acute pancreatitis in the elderly is mainly related to intestinal barrier dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 575-577 [PMID: 30292687 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.09.018]
20 Hong JY, F Sato E, Hiramoto K, Nishikawa M, Inoue M. Mechanism of Liver Injury during Obstructive Jaundice: Role of Nitric Oxide, Splenic Cytokines, and Intestinal Flora. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 184-193 [PMID: 18398495 DOI: 10.3164/jcbn.40.184]
21 韩树旺, 李忠廉, 张西波. 梗阻性黄疸大鼠肝组织iNOS蛋白表达与线粒体ND_1 DNA损伤的关系. 山东医药 2015; 26: 29-30
22 Wakui N, Takeda Y, Nishinakagawa S, Ueki N, Otsuka T, Oba N, Hashimoto H, Kamiyama N, Sumino Y, Kojima T. Effect of obstructive jaundice on hepatic hemodynamics: use of Sonazoid-enhanced ultrasonography in a prospective study of the blood flow balance between the hepatic portal vein and hepatic artery. *J Med Ultrason (2001)* 2015; 42: 513-520 [PMID: 26576976 DOI: 10.1007/s10396-015-0629-1]
23 Wei S, Huang Q, Li J, Liu Z, You H, Chen Y, Gong J. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2012; 35: 690-701 [PMID: 21833764 DOI: 10.1007/s10753-011-9362-0]
24 Mota R, Sánchez-Bueno F, Berenguer-Pina JJ, Hernández-Espinosa D, Parrilla P, Yélamos J. Therapeutic treatment with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors attenuates the severity of acute pancreatitis and associated liver and lung injury. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 998-1005 [PMID: 17533414 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707310]
25 Rau B, Bauer A, Wang A, Gansauge F, Weidenbach H, Nevalainen T, Poch B, Beger HG, Nussler AK. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers. *Ann Surg* 2001; 233: 195-203 [PMID: 11176125 DOI: 10.1097/00000658-200102000-00008]
26 Zhang T, Xia M, Zhan Q, Zhou Q, Lu G, An F. Sodium Butyrate Reduces Organ Injuries in Mice with Severe Acute Pancreatitis Through Inhibiting HMGB1 *Expression. Dig Dis Sci* 2015; 60: 1991-1999 [PMID: 25686746 DOI: 10.1007/s10620-015-3586-z]
27 Chen T, Ye X, Huang Z, Chen R, Zhuge X, Chen X, Du Y. Fgl2 prothrombinase is involved in severe acute pancreatitis-associated liver injury. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1225-1229 [PMID: 22456282 DOI: 10.5754/hge12117]
28 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model. *Shock* 2014; 41: 443-448 [PMID: 24430546 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000129]
29 Abu-Hilal M, McPhail MJ, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 185-192 [PMID: 16525202]
30 Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Britti D, Salvemini D. Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. *Shock* 2004; 22: 254-261 [PMID: 15316396 DOI: 10.1097/01.shk.0000132490.79498.11]
31 刘石龙, 廖雯俊, 邬林泉. N-乙酰半胱氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1046-1050 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i10.1046]
32 Unal Y, Tuncal S, Kosmaz K, Kucuk B, Kismet K, Cavusoglu T, Celepli P, Senes M, Yildiz S, Hucumenoglu S. The Effect of Calcium Dobesilate on Liver Damage in Experimental Obstructive Jaundice. *J Invest Surg* 2019; 32: 238-244 [PMID: 29589984 DOI: 10.1080/08941939.2018.1451936]
33 Lv P, Fan LJ, Li HY, Meng QS, Liu J. Protective Effect of Thalidomide on Liver Injury in Rats with Acute Pancreatitis via Inhibition of Oxidative Stress. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 508-514 [PMID: 26586701]
34 Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16868-16880 [PMID: 25493000 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868]
35 Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L, Hardman JG, Jamdar S. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1439-1444 [PMID: 17356040 DOI: 10.1136/gut.2006.115873]
36 Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242 [PMID: 8995085 DOI: 10.1056/NEJM199701233360401]
37 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
38 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.001]
39 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 94-103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006]
40 李江海, 王宏星. 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2619-2623 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2619]
41 易文轶, 刘正金. 异甘草酸镁对急性胰腺炎NF-κB通路的影响以及肝损伤的保护作用. 肝脏 2018; 23: 92-94 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.01.031]
42 Mei F, Yu J, Li M, Xiang M, Hong Y, Zhou Y, You Y, Xia H, Jin H, Wang W. Magnesium isoglycyrrhizinate alleviates liver injury in obese rats with acute necrotizing pancreatitis. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 106-114 [PMID: 30396756 DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.030]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079